



INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCE

Référence : **ANPGM_128**
Page 1/6

Numéro de version : **1**

Pour les versions révisées :

- Date de 1^{ère} mise en application :
- Numéro de l'ancienne version du document : ANPGM_
- Date de révision :

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	Dr Catherine Dodé Pr Philippe Touraine	Cochin (Paris) Pitié Salpêtrière (Paris)	09/11/2016
Vérificateur(s)	Pr Sophie Christin-Maître Pr Sophie Jonard	Saint-Antoine (Paris) Claude Huriez (Lille)	22/11/2016
Filière FIRENDO			
Approbateur(s)	<u>Pour le CA de l'ANPGM :</u>		
	Benoit ARVEILER	CHU Bordeaux	23/11/206
	Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
	Anne-Sophie LEBRE	CHU Reims	
	Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Rouen	

INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCERéférence : **ANPGM_128**
Page 2/6

Numéro de version : 1

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se définit par une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines (FSH supérieure à 25 UI/l) sur au moins deux prélèvements distincts, réalisés à quelques semaines d'intervalle. Sa prévalence est de 1/10 000 chez les femmes de moins de 20 ans, de 1/1 000 chez les femmes de moins de 30 ans et de 1-2% chez les femmes de moins de 40 ans. Elle se manifeste cliniquement par un impubérisme et/ou une aménorrhée primaire ou secondaire. En dehors du syndrome de Turner, l'IOP reste idiopathique dans plus de 80% des cas. Les différentes étiologies identifiées sont : 1) iatrogènes secondaires à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie 2) auto-immunes 3) rarement virales 4) génétiques 5) idiopathiques». Il est donc important avant toute demande de recherche de mutation d'avoir éliminé les causes non génétiques. Nous avons fait le choix de séquencer simultanément un panel de 9 gènes, cités ou rapportés, comme impliqués dans les IOP. Nous avons exclu de notre stratégie certains gènes responsables de pathologies syndromiques caractéristiques (comme le gène GALT et les gènes responsables du syndrome de Perrault). Mais aussi, pour des raisons éthiques, nous ne prenons pas en compte les gènes impliqués dans les prédispositions à des pathologies extrêmement sévères et dans lesquelles, l'IOP n'est pas au centre de la symptomatologie. Nous n'avons pas non plus retenu dans cet arbre décisionnel les gènes candidats qui n'ont pas été validés par des publications de différents groupes permettant de valider leurs importances dans la pathogénicité.

Chronologie des examens génétiques responsables d'IOPs à rechercher :

1-Caryotype à la recherche de : syndrome de Turner et de grandes macrolésions du chromosome X telles que : - délétion du bras long, - triplication - Translocation équilibrée entre chromosome X et chromosome autosome. **Le résultat de cet examen doit nous être communiqué dans la fiche clinique ci-dessous, avant les demandes d'analyses suivantes** : la recherche de prémutation *FMR1* et la recherche de mutations dans le panel de gènes candidats en séquençage NGS.

2- Une des causes génétiques les plus fréquemment rapportées à l'origine d'IOP concerne le gène *FMR1* (FXPOI). D'un point de vu de sa structure, *FMR1* comporte dans sa partie 5' transcrite non traduite un motif répété (CGG)*n* dont la répétition varie et peut définir trois catégories de sujets :

- Des sujets normaux chez qui, *n* est compris entre 5 à 54 CGG illustrant un simple polymorphisme sans conséquence

- Des sujets dits transmetteurs (femme ou homme) avec, *n* compris entre 55 et 200 CGG. Ces sujets sont dits porteurs d'une « **prémutation** ».

- La forme mutée (CGG>200) est trouvée chez les garçons et à de très rares exceptions chez des femmes. L'insuffisance Ovarienne (FXPOI) : 13 % des formes familiales d'IOP et 5 % des cas sporadiques auraient une prémutation *FMR1* alors que la prévalence de la mutation dans la population générale est de 1/590. Le test diagnostique qui est très souvent réalisé consiste en une amplification par PCR afin d'estimer le nombre de CGG. Dans certains cas particuliers, il peut être nécessaire de réaliser un Southern blot si l'on ne dispose pas des Kits PCR de dernières générations très performants (ex : AmplideX™) qui permettent d'amplifier de grands fragments d'ADN très riches en CG.

3-Des mutations responsables d'IOP ont été décrites dans des gènes impliqués dans la morphogénèse de l'ovaire : la méiose et la folliculogénèse. Globalement, il n'y a pas d'orientation clinique à l'analyse séquentielle de ces gènes. L'ensemble des gènes sont donc séquencés en parallèle par une méthode NGS.

-Hormones, récepteurs et co-récepteurs :

FSHR (NM_000145)

-Facteurs de croissance

BMP15 (NM_005448), *GDF9* (NM_005260)



INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCE

Référence : **ANPGM_128**
Page 3/6

Numéro de version : **1**

-Facteurs de transcription

FOXL2 (NM_023067), *NOBOX* (NM_001080413), *NR5A1* (NM_004959),

-Protéines du cycle cellulaire et réparation de l'ADN

MSH5 (NM_172166)

Le gène *PGRMC1* est localisé sur le chromosome X (Xq24). Nous n'avons pas trouvé de mutation dans ce gène candidat, il sert cependant à identifier avec *BMP15* (Xp11.2) et *FMR1* (Xq27.3) de grandes anomalies chromosomiques (exemple : X0, XXX et grandes délétions partielles du chromosome X).

Cotations des analyses *FMR1*

Recherche du nombre de répétition CGG de *FMR1* par PCR : **N354**

Si un allèle contient un nombre unique de triplet CGG ou un nombre de CGG>45 utilisation du kit Amplidex : **N 354**

Cotations des analyses selon le RIHN

Forfait de séquençage haut débit (NGS) >20kb et < à 100kb (cas index) : **N351**

INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCE

Référence : ANPGM_128
Page 4/6

Numéro de version : 1

Annexe 1: Fiche de prescription

Identité du sujet prélevé (étiquette)	Nom du médecin prescripteur : <u>écrire lisiblement</u>	Hôpital :	Préleveur :
Nom :	Service :
Prénom :	Téléphone :	Adresse :	Tél :
Nom de naissance :	Signature	Ville :	Date :/...../.....
Date de naissance :/...../.....	(obligatoire) :	Date d'envoi :/...../.....	Heure :
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F			

Feuille de prescription : Recherche de mutation responsable d'insuffisance ovarienne précoce

Sujet prélevé : <input type="radio"/> Atteint <input type="radio"/> Non atteint	Famille/cas index connu ?
Histoire familiale : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui, dans notre laboratoire
(si oui joindre un arbre généalogique)	Nom et prénom du cas index :
Consanguinité : <input type="radio"/> Oui (préciser sur l'arbre) <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet	<input type="radio"/> Oui, dans un autre laboratoire (joindre une copie du résultat)
	<input type="radio"/> Non

BMI :

Puberté normale : Oui Non (préciser)

Age des premières règles :

Date des dernières règles :

Aménorrhée : Oui Non

IOP forme familiale : Oui Non

Retard mental dans la famille : Oui Non

Consommation de tabac : Oui Non si oui préciser la quantité/année :

BPES :

Surdité :

Vitiligo :

ATCD : Thyroïdite Lupus Diabète type 1 SEP Autre :

Bilan hormonal :

Date bilan :

FSH :

AMH :

Préciser les unités pour chaque hormone

Echographie

Date de l'examen :

Surface ovarienne : droite gauche

Présence follicules à l'échographie : Oui Non

IOP et grossesse :

Grossesse Avant IOP : Oui Non

Grossesse Post IOP : Oui Non

Non (préciser si il y a eu des grossesses spontanées avec ou sans traitement, don d'ovocytes ?)

Orientation génétique :

Résultat du Caryotype :

Résultat prémutation *FMRI* (préciser le nombre de triplets):

Autres résultats génétiques connus :



INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCE

Référence : **ANPGM_128**
Page 5/6

Numéro de version : 1

INFORMATIONS POUR LE PRESCRIPTEUR

MODALITES DE PRELEVEMENT ET D'EXPEDITION :

- Prélèvement : sur tubes E.D.T.A. 5 ml de sang pour un adulte, 2 à 3 ml de sang pour un enfant.

- Expédition : envoi par courrier rapide des tubes étiquetés et protégés dans une boîte rigide et hermétique à température ambiante.

NE PAS CONGELER LES TUBES

DOCUMENTS OBLIGATOIRES A JOINDRE A TOUT PRELEVEMENT

- Cette feuille de prescription soigneusement remplie et signée par le prescripteur
- L'attestation d'information et de recueil de consentement (ou la copie d'attestation écrite)
-

Laboratoire autorisé à exercer l'activité de soins « examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou identification d'une personne par empreintes génétiques à des fins médicales » (Décision n°13-932 du Directeur Général de l'agence régionale de santé d'Ile-de-France)



INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCE

Référence : **ANPGM_128**
Page 6/6

Numéro de version : 1

Annexe 2: Bibliographie

Management of women with premature ovarian insufficiency. Guidelines of the European Society of human reproduction and embryology. December 2015

<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>

Persani L, Rossetti R, Cacciatori C
Genes involved in human premature ovarian failure
J of Mol Endocrinology 2010 45 257-279

Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P
EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders.
Eur J Hum Genetics 2015 23:417-425